

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

**NOTIFICATION OF ELECTION  
(PCT Rule 61.2)**

## From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner  
US Department of Commerce  
United States Patent and Trademark  
Office, PCT  
2011 South Clark Place Room  
CP2/5C24  
Arlington, VA 22202  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing: <b>25 January 2001 (25.01.01)</b>	<b>ETATS-UNIS D'AMERIQUE</b> in its capacity as elected Office
International application No.: <b>PCT/EP00/06293</b>	Applicant's or agent's file reference: <b>0050/050501</b>
International filing date: <b>05 July 2000 (05.07.00)</b>	Priority date: <b>20 July 1999 (20.07.99)</b>
Applicant: <b>AMBERG, Wilhelm et al</b>	

- 1. The designated Office is hereby notified of its election made:**

in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:

01 December 2000 (01.12.00)

in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

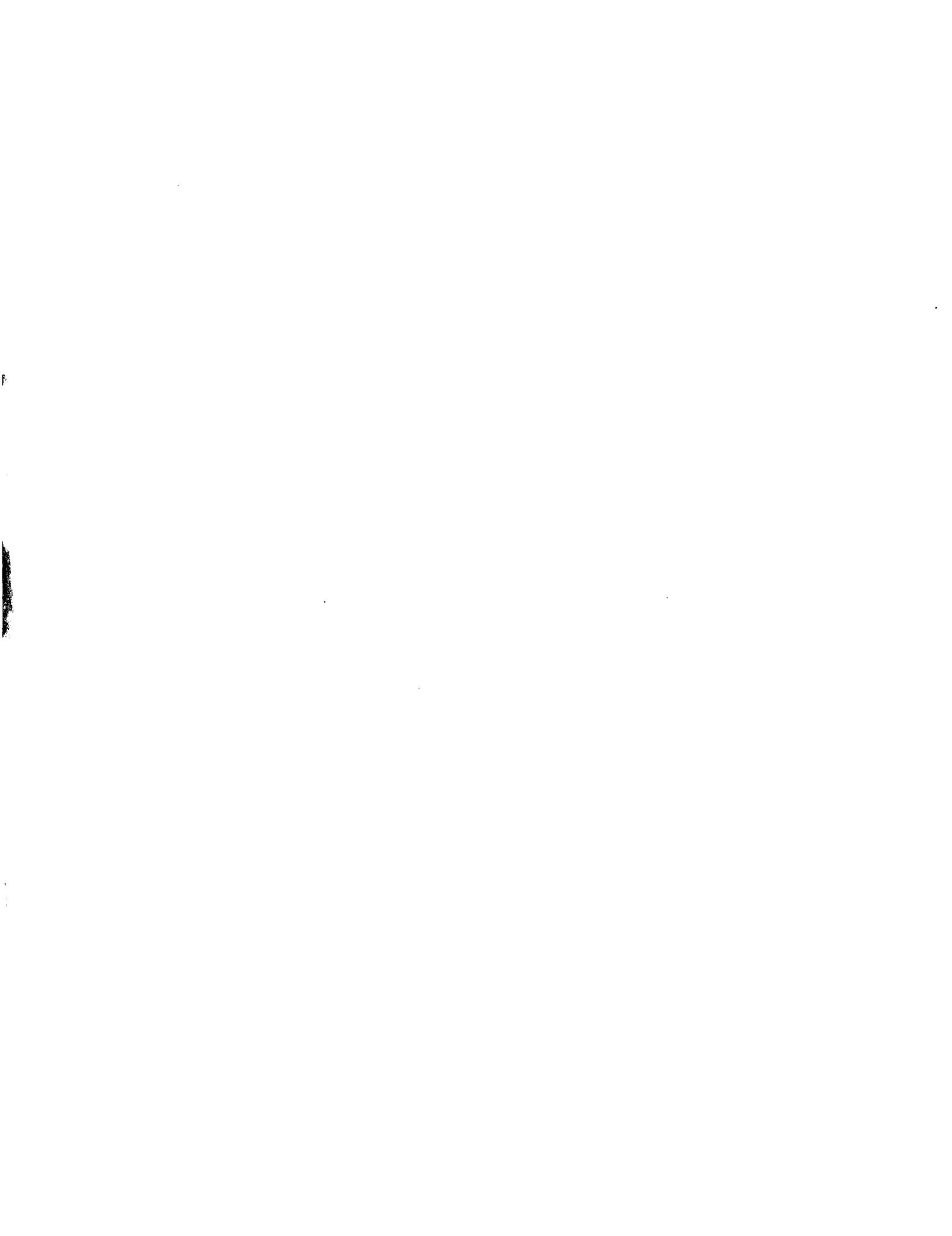
2. The election  was

1

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

<p><b>The International Bureau of WIPO</b>  <b>34, chemin des Colombettes</b>  <b>1211 Geneva 20, Switzerland</b></p> <p>Facsimile No.: (41-22) 740.14.35</p>	<p><b>Authorized officer:</b></p> <p style="text-align: center;"><b>J. Zahra</b></p> <p>Telephone No.: (41-22) 338.83.38</p>
---	--



Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 0050/050501	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP00/06293	International filing date (day/month/year) 05 July 2000 (05.07.00)	Priority date (day/month/year) 20 July 1999 (20.07.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 239/52, 239/70, 239/34, 403/12, A61K 31/505, A61P 9/00, 11/00, 13/00		
Applicant BASF AKTIENGESELLSCHAFT		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>7</u> sheets, including this cover sheet.
<input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).  These annexes consist of a total of _____ sheets.
3. This report contains indications relating to the following items:
I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report
II <input type="checkbox"/> Priority
III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention
V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited
VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application
VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 01 December 2000 (01.12.00)	Date of completion of this report 30 July 2001 (30.07.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Faxsimile No.	Telephone No.



## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/06293

**I. Basis of the report**

## 1. With regard to the elements of the international application:\*

- the international application as originally filed  
 the description:

pages \_\_\_\_\_ 1-30 \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

- the claims:

pages \_\_\_\_\_ 1-8 \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19)  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

- the drawings:

pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

- the sequence listing part of the description:

pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

## 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).  
 the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).  
 the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

## 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- contained in the international application in written form.  
 filed together with the international application in computer readable form.  
 furnished subsequently to this Authority in written form.  
 furnished subsequently to this Authority in computer readable form.  
 The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.  
 The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4.  The amendments have resulted in the cancellation of:

- the description, pages \_\_\_\_\_  
 the claims, Nos. \_\_\_\_\_  
 the drawings, sheets/fig. \_\_\_\_\_

5.  This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.



## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/06293

**III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability**

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- the entire international application.  
 claims Nos. 2, 3, 6.

because:

- the said international application, or the said claims Nos. \_\_\_\_\_ relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

See supplemental sheet

- the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- the claims, or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.  
 no international search report has been established for said claims Nos. \_\_\_\_\_

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- the written form has not been furnished or does not comply with the standard.  
 the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.



**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**International application No.  
PCT/EP 00/06293**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III

The PCT Contracting States do not have uniform criteria for assessing the industrial applicability of the subject matter of present Claims 2, 3 and 6. Patentability may depend on the wording of the claims. The EPO, for example, does not recognise the industrial applicability of subject matter of claims to the medical use of a compound. It does, however, allow claims to the first medical application of a known compound or the use of such a compound in the manufacture of a drug for a new medical application.



## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 00/06293

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

## 1. Statement

Novelty (N)	Claims	YES
	Claims	1 - 8
Inventive step (IS)	Claims	YES
	Claims	1 - 8
Industrial applicability (IA)	Claims	1, 4, 5, 7, 8
	Claims	NO

## 2. Citations and explanations

Reference is made to the following documents:

D1: WO 99 23078 A (BASF) 14 May 1999

D2: DE 196 36 046 A (BASF) 12 March 1998

D3: WO 96 11914 A (BASF) 25 April 1996

D3 is not mentioned in the international search report, but is cited in the application.

## 1. Novelty (PCT Article 33(2))

The compounds disclosed in D1 under formula I (description page 3) are prejudicial to novelty of Claim 1 of the present application for (nomenclature of the present application) R<sup>6</sup> = C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl substituted with (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl)NHCO, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl)<sub>2</sub>NCO, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl), (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl)<sub>2</sub>N, the compounds disclosed under formula Ia (description page 24) additionally for R<sup>6</sup> = C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl substituted with amino.

The compounds disclosed in D2 under the formula I (description page 2) are prejudicial to novelty of Claim 1 of the present application for R<sup>6</sup> = C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl substituted with (possibly substituted) phenyl.

The compounds disclosed in D3 under the formula I



(description page 1-3) are prejudicial to novelty of Claim 1 of the present application for  $R^1 = CO_2H$ , tetrazole and  $R^2 = C_1-C_4$  alkyl or when  $R^2$  forms a ring with  $R^3$ .

D1 also discloses the use of compounds claimed in the present application for the purposes claimed in Claims 2 to 8.

Claims 1 to 8 are not novel and therefore do not satisfy the requirements of PCT Article 33(1) and (2).

## 2. Inventive step (PCT Article 33(3))

D1-D3 disclose pyrimidine or triazine derivatives which act as antagonists of the endothelin receptors and can be regarded as closest prior art.

The problem to be solved by the present application is therefore to find further antagonists of the endothelin receptor.

Since the compounds claimed in Claim 1 of the present application do not differ from those disclosed in D1-D3 (see Box V.1), or differ only by the limitation to pyrimidine and slightly in the definition of  $R^3$  or  $R^6$ , the solution proposed is regarded as an obvious alternative.

In this case, an inventive step could be established only if the compounds claimed herein show an unexpected effect over the entire claimed region, compared to the compounds known from D1-D3, which is due to any structural differences from the structurally closest compounds.

In the absence of such comparative examples, the compounds of Claim 1 do not involve an inventive step.



D1 discloses the use of analogous compounds for the preparations, combinations and uses claimed in Claims 2-8.

Claims 1-8 therefore do not satisfy the requirement of inventive step as defined in PCT Article 33(3).

### 3. Industrial Applicability

Claims 2, 3 and 6 refer to a subject matter which is covered by PCT Rule 67.1(iv). For this reason, the industrial applicability of the subject matter of these claims is not assessed (PCT Article 34(4) (a) (i)).



**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM  
GEBIET DES PATENTWESENS**

REC'D 01 AUG 2001

WIPO

PCT

**PCT**

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT**

**(Artikel 36 und Regel 70 PCT)**

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts  0050/050501	<b>WEITERES VORGEHEN</b>	siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)
Internationales Aktenzeichen  PCT/EP00/06293	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)  05/07/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag)  20/07/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK  C07D239/52		
Anmelder  BASF AKTIENGESELLSCHAFT et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
  - Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I     Grundlage des Berichts
- II    Priorität
- III    Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erforderliche Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV    Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V     Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erforderlichen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI    Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII    Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII    Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  01/12/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  30.07.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:   Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter  Kollmannsberger, M Tel. Nr. +49 89 2399 7364





# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/06293

## I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):  
**Beschreibung, Seiten:**

1-30                    ursprüngliche Fassung

### Patentansprüche, Nr.:

1-8                    ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- Beschreibung,                    Seiten:
- Ansprüche,                        Nr.:
- Zeichnungen,                      Blatt:



# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/06293

5.  Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

## III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erforderliche Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erforderlicher Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- die gesamte internationale Anmeldung.  
 Ansprüche Nr. 2, 3, 6.

Begründung:

- Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 2, 3, 6 beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):  
**siehe Beiblatt**
- Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
- Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.
2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:
- Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.  
 Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

## V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erforderlichen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung



**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER  
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/06293

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche Nein: Ansprüche 1-8
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche Nein: Ansprüche 1-8
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche 1,4,5,7,8 Nein: Ansprüche

2. Unterlagen und Erklärungen  
**siehe Beiblatt**



Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

- D1: WO 99 23078 A (BASF) 14. Mai 1999
- D2: DE 196 36 046 A (BASF) 12. März 1998
- D3: WO 96 11914 A (BASF) 25. April 1996

**D3** wird im Internationalen Recherchenbericht nicht erwähnt, ist aber in der Anmeldung zitiert.

### Zu Punkt III

Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 2, 3 und 6 gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

### Zu Punkt V

#### 1. Neuheit (Artikel 33(2)PCT)

Die in **D1** unter der Formel I offenbarten Verbindungen (Beschreibung S. 3) sind neuheitsschädlich für Anspruch 1 der vorliegenden Anmeldung für (Nomenklatur der vorliegenden Anmeldung)  $R^6=C_1-C_8\text{-Alkyl}$  substituiert mit  $(C_1\text{-}C_4\text{-Alkyl})NHCO$ ,  $(C_1\text{-}C_4\text{-Alkyl})_2NCO$ ,  $NH(C_1\text{-}C_4\text{-Alkyl})$ ,  $(C_1\text{-}C_4\text{-Alkyl})_2N$ , die unter Formel Ia (Beschreibung S. 24) offenbarten Verbindungen zusätzlich für  $R^6=C_1-C_8\text{-Alkyl}$  substituiert mit Amino.

Die in **D2** unter der Formel I offenbarten Verbindungen (Beschreibung S. 2) sind



neuheitsschädlich für Anspruch 1 der vorliegenden Anmeldung für  $R^6=C_1-C_8$ -Alkyl substituiert mit (evtl. substituiertem) Phenyl.

Die in **D3** unter der Formel I offenbarten Verbindungen (Beschreibung S. 1-3) sind neuheitsschädlich für Anspruch 1 der vorliegenden Anmeldung für  $R^1=CO_2H$ , Tetrazol und  $R^2=C_1-C_4$ -Alkyl oder für den Fall, dass  $R^2$  mit  $R^3$  einen Ring bildet.

**D1** offenbart zusätzlich die Verwendung von in der vorliegenden Anmeldung beanspruchten Verbindungen zu den in Anspruch 2-8 beanspruchten Zwecken.

Die Ansprüche 1-8 sind nicht neu und entsprechen daher nicht den Erfordernissen von Artikel 33 (1) und (2) PCT.

2. Erfinderische Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT)

**D1-D3** offenbaren Pyrimidin- bzw. Triazinderivate, die als Antagonisten des Endothelinrezeptors wirken und können als nächster Stand der Technik angesehen werden.

Das in der vorliegenden Anmeldung zu lösende Problem besteht daher darin, weitere Antagonisten des Endothelinrezeptors zu finden.

Da sich die in Anspruch 1 der vorliegenden Anmeldung beanspruchten Verbindungen von den in **D1-D3** offenbarten entweder nicht (siehe Punkt V.1.) oder nur durch die Einschränkung auf Pyrimidin und geringfügig in der Definition von  $R^3$  bzw.  $R^6$  unterscheiden, wird die vorgeschlagene Lösung als eine offensichtliche Alternative erachtet.

In einem solchen Fall könnte eine erfinderische Tätigkeit nur dann in Betracht gezogen werden, falls die hier beanspruchten Verbindungen gegenüber den aus **D1-D3** bekannten Verbindungen über den gesamten beanspruchten Bereich einen unerwarteten Effekt zeigten, der auf eventuelle strukturelle Unterschiede zu den strukturell nächststehenden Verbindungen zurückzuführen sein müsste.

In Abwesenheit derartiger Vergleichsbeispiele beruht die Bereitstellung der in Anspruch 1 beanspruchten Verbindungen auf keiner erfinderischen Tätigkeit.



D1 offenbart die Verwendung analoger Verbindungen für die in Ansprüchen 2-8 beanspruchten Zubereitungen, Kombinationen und Verwendungen.

Ansprüche 1-8 erfüllen daher nicht das Erfordernis der erforderlichen Tätigkeit gemäß Artikel 33(3) PCT.

**3. Gewerbliche Anwendbarkeit**

Die Ansprüche 2, 3 und 6 beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).



ncl

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

### INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>0050/050501</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b>	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/EP 00/06293</b>	Internationales Anmelddatum (Tag/Monat/Jahr) <b>05/07/2000</b>	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>20/07/1999</b>
Anmelder		
<b>BASF AKTIENGESELLSCHAFT</b>		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 2 Blätter.

Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

#### 1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der Sprache ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
- Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.
- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das
- in der internationalen Anmeldung in Schriftlicher Form enthalten ist.
- zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2.  Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3.  Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

#### 4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

- wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

#### 5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

- wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

#### 6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit „Z“ Zusammenfassung zu veröffentlichen. Abb. Nr. —

- wie vom Anmelder vorgeschlagen
- weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
- weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

- keine der Abb.



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/06293

## A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7	C07D239/52	C07D239/70	C07D239/34	C07D403/12	A61K31/505
	A61P9/00	A61P11/00	A61P13/00		

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data, PAJ

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 99 23078 A (BASF) 14. Mai 1999 (1999-05-14) Ansprüche ---	1-6
X	DE 196 36 046 A (BASF) 12. März 1998 (1998-03-12) Ansprüche & WO 98 09953 A (BASF) 12. März 1998 (1998-03-12) in der Anmeldung erwähnt ----	1-6

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

9. November 2000

22/11/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.O. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Francois, J



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/06293

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9923078 A	14-05-1999	DE 19752904 A DE 19809376 A AU 2266199 A BR 9814951 A EP 1027338 A HR 980560 A NO 20002124 A	15-07-1999 09-09-1999 24-05-1999 03-10-2000 16-08-2000 31-08-1999 26-04-2000
DE 19636046 A	12-03-1998	AU 4552497 A BR 9711693 A CN 1236362 A WO 9809953 A EP 0929529 A NO 991079 A PL 331998 A SK 25999 A ZA 9707946 A	26-03-1998 24-08-1999 24-11-1999 12-03-1998 21-07-1999 04-05-1999 16-08-1999 10-09-1999 04-03-1999



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
25. Januar 2001 (25.01.2001)

PCT

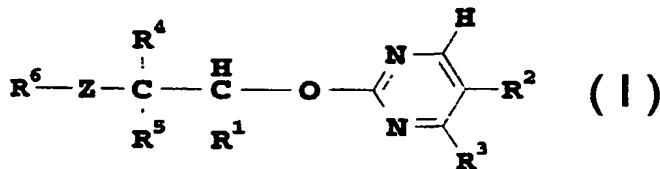
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/05771 A1**

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 239/52, 239/70, 239/34, 403/12, A61K 31/505, A61P 9/00, 11/00, 13/00
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/06293
- (22) Internationales Anmeldedatum:  
5. Juli 2000 (05.07.2000)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:  
199 33 164.2 20. Juli 1999 (20.07.1999) DE
- (71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): AMBERG, Wilhelm [DE/DE]; Schälzigweg 79, D-68723 Schwetzingen (DE). KETTSCHAU, Georg [DE/DE]; Saarburger Str. 29, D-67071 Ludwigshafen (DE).
- (74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
- Veröffentlicht:**
- Mit internationalem Recherchenbericht.
  - Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen.
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

---

(54) Title: NOVEL CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES WITH 5,6 SUBSTITUTED PYRIMIDINE RING, THE PRODUCTION AND UTILIZATION THEREOF AS ENDOTHELIN RECEPTOR ANTAGONISTS

(54) Bezeichnung: NEUE CARBONSÄUREDERIVATE MIT 5,6 SUBSTITUIERTEM PYRIMIDINRING, IHRE HERSTELLUNG UND VERWENDUNG ALS ENDOTHELIN REZEPTORANTAGONISTEN



(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I), whereby the substituents have the meaning cited in the description. The invention also relates to the utilization of said derivatives.

(57) Zusammenfassung: Verbindungen der Formel (I), wobei die Substituenten die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen, und ihre Verwendung.

WO 01/05771 A1



Neue Carbonsäurederivate mit 5,6 substituiertem Pyrimidinring, ihre Herstellung und Verwendung als Endothelin Rezeptorantagonisten

5

### Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Carbonsäuredriivate, deren Herstellung und Verwendung.

10

Endothelin ist ein aus 21 Aminosäuren aufgebautes Peptid, das von vaskulärem Endothel synthetisiert und freigesetzt wird.

Endothelin existiert in drei Isoformen, ET-1, ET-2 und ET-3. Im Folgenden bezeichnet "Endothelin" oder "ET" eine oder alle Isoformen von Endothelin. Endothelin ist ein potenter Vasokonstriktor und hat einen starken Effekt auf den Gefäßtonus. Es ist bekannt, daß diese Vasokonstriktion von der Bindung von Endothelin an seinen Rezeptor verursacht wird (Nature, 332, 411-415, 1988; FEBS Letters, 231, 440-444, 1988 und Biochem. Biophys. Res. Commun., 154, 868-875, 1988).

Erhöhte oder abnormale Freisetzung von Endothelin verursacht eine anhaltende Gefäßkontraktion in peripheren, renalen und zerebralen Blutgefäßen, die zu Krankheiten führen kann. Wie in der Literatur berichtet, ist Endothelin in einer Reihe von Krankheiten involviert. Dazu zählen: Hypertonie, akuter Myokardinfarkt, pulmonäre Hypertonie, Raynaud-Syndrom, zerebrale Vasospasmen, Schlaganfall, benigne Prostatahypertrophie, Atherosklerose, Asthma und Prostatakrebs (J. Vascular Med. Biology 2, 207 (1990), J. Am. Med. Association 264, 2868 (1990), Nature 344, 114 (1990), N. Engl. J. Med. 322, 205 (1989), N. Engl. J. Med. 328, 1732 (1993), Nephron 66, 373 (1994), Stroke 25, 904 (1994), Nature 365, 759 (1993), J. Mol. Cell. Cardiol. 27, A234 (1995); Cancer Research 56, 663 (1996), Nature Medicine 1, 944, (1995)).

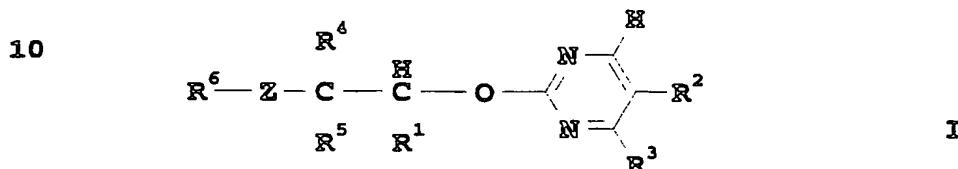
35

Mindestens zwei Endothelinrezeptorsubtypen, ET<sub>A</sub>- und ET<sub>B</sub>-Rezeptor, werden zur Zeit in der Literatur beschrieben (Nature 348, 730 (1990), Nature 348, 732 (1990)). Daher sollten Substanzen, die die Bindung von Endothelin an einen oder an beide Rezeptoren inhibieren, physiologische Effekte von Endothelin antagonisieren und daher wertvolle Pharmaka darstellen.

Die Herstellung und Verwendung von Endothelin Rezeptorantagonisten wurden bereits in WO 95/26716, WO 96/11914, WO 97/09294, WO97/12878, WO 97/38980, WO97/38981, WO 97/38982, WO98/09953, WO98/27070, DE 19726146.9, DE 19748238.4, DE 19750529.5, DE 19806438.1, DE 19809144.3 und DE 19836044.4 beschrieben. Bei

weitergehenden Untersuchungen stellte sich heraus, daß verwandte Verbindungen mit 5,6 substituiertem Pyrimidinring in bezug auf Rezeptoraffinität und Rezeptorbindungsprofil vorteilhafte Eigenschaften besitzen. Ihre Herstellung und Verwendung ist Gegenstand 5 der vorliegenden Patentschrift.

Gegenstand der Erfindung sind Carbonsäurederivate der Formel I



15 wobei R<sup>1</sup> steht für Tetrazol oder für eine Gruppe



20

in der R folgende Bedeutung hat:

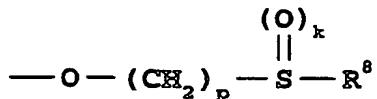
- a) ein Rest OR<sup>7</sup>, worin R<sup>7</sup> bedeutet:
- 25 Wasserstoff, das Kation eines Alkalimetalls, das Kation eines Erdalkalimetalls, ein physiologisch verträgliches organisches Ammoniumion wie tertiäres C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylammonium oder das Ammoniumion;
- 30 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, CH<sub>2</sub>-Phenyl, das durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Mercapto, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Amino, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>;
- 35 Eine C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl - oder eine C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinylgruppe, wobei diese Gruppen ihrerseits ein bis fünf Halogenatome tragen können;
- 40 R<sup>7</sup> kann weiterhin ein Phenylrest sein, welcher ein bis fünf Halogenatome und/oder ein bis drei der folgenden Reste tragen kann: Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Mercapto, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Amino, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>;

45

- b) ein über ein Stickstoffatom verknüpfter 5-gliedriger Heteroaromat wie Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl und Triazolyl, welcher ein bis zwei Halogenatome, oder eins bis zwei C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder eins bis zwei C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxygruppen tragen kann;

5

- c) eine Gruppe

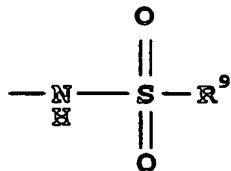


10

in der k die Werte 0, 1 und 2, p die Werte 1, 2, 3 und 4 annehmen und R<sup>8</sup> für

- 15 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl oder Phenyl steht, das durch einen oder mehrere, z.B. ein bis drei der folgenden Reste substituiert sein kann:  
Halogen, Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Mercapto, Amino,
- 20 NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>;

- d) ein Rest



25

worin R<sup>9</sup> bedeutet:

30

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, wo bei diese Reste einen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio- und/oder einen Phenylrest wie unter c) genannt tragen können;

35

Phenyl, das durch ein bis drei der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Mercapto, Amino, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>.

40

Die übrigen Substituenten haben die folgende Bedeutung:

45

- R<sup>2</sup> Hydroxy, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkinyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Hydroxyalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, oder CR<sup>2</sup> bildet zusammen mit CR<sup>3</sup> einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring, der durch eine oder zwei C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann und worin jeweils

eine oder mehrere Methylengruppen durch Sauerstoff, Schwefel, -NH oder -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl) ersetzt sein können.

R<sup>3</sup> Hydroxy, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, Halogen,  
 5 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkinyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxy,  
 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Hydroxyalkyl,  
 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy,  
 -NH-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio oder CR<sup>3</sup> bildet wie unter  
 R<sup>2</sup> angegeben zusammen mit CR<sup>2</sup> einen 5- oder 6-gliedrigen Ring

10 R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> (die gleich oder verschieden sein können):

15 Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano,  
 Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy,  
 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, Phenoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Amino,  
 NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>; oder

20 Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO<sub>2</sub>-, NH- oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind;

25 oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl;

R<sup>6</sup> Wasserstoff,

30 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Hydroxy, Mercapto, Carboxy, Halogen, Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxy, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)NHCarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>NCarbonyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Alkylcarbonylalkyl,  
 35 Amino, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, Phenoxy oder Phenyl, wobei die genannten Arylreste ein- oder mehrfach substituiert sein können, z.B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, Mercapto, Carboxy, Hydroxy, Amino, R<sup>10</sup>,  
 40 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, Dioxo-methylen, Dioxoethylen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio substituiertes Phenyl oder Phenoxy;

45 Phenyl oder Naphthyl, die jeweils durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, Phenoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio,

NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub> oder Dioxomethylen oder  
Dioxoethylen;

ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein  
5 bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauer-  
stoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen  
bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy,  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei  
10 die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder  
einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy und/oder  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio;

15 R<sup>10</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, die einen der fol-  
genden Reste tragen: Hydroxy, Carboxy, Amino, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl),  
N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, Carboxamid oder CON(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>;

20 Z Schwefel oder Sauerstoff.

Hierbei und im weiteren gelten folgende Definitionen:

Ein Alkalimetall ist z.B. Lithium, Natrium, Kalium;

25 Ein Erdalkalimetall ist z.B. Calcium, Magnesium, Barium;

Organische Ammoniumionen sind protonierte Amine wie z.B. Ethanol-  
amin, Diethanolamin, Ethylendiamin, Diethylamin oder Piperazin;

30 C<sub>3</sub>-C--Cycloalkyl ist z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl,  
Cyclohexyl oder Cycloheptyl;

C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Halogenalkyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Fluor-  
methyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Chlordifluormethyl,  
35 Dichlorfluormethyl, Trichlormethyl, 1-Fluorethyl, 2-Fluorethyl,  
2,2-Difluorethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 2-Chlor-2,2-difluorethyl,  
2,2-Dichlor-2-fluorethyl, 2,2,2-Trichlorethyl oder Pentafluor-  
ethyl;

40 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy kann linear oder verzweigt sein wie z.B.  
Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Chlordifluormethoxy, 1-Fluor-  
ethoxy, 2,2-Difluorethoxy, 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, 2,2,2-Tri-  
fluorethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy, 2-Fluorethoxy oder  
Pentafluorethoxy;

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Methyl, Ethyl, 1-Propyl, 2-Propyl, 2-Methyl-2-propyl, 2-Methyl-1-propyl, 1-Butyl oder 2-Butyl;

5 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkenyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Ethenyl, 1-Propen-3-yl, 1-Propen-2-yl, 1-Propen-1-yl, 2-Methyl-1-propenyl, 1-Butenyl oder 2-Butenyl;

C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkinyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Ethinyl,  
10 1-Propin-1-yl, 1-Propin-3-yl, 1-Butin-4-yl oder 2-Butin-4-yl;

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy, 1-Methylethoxy, Butoxy, 1-Methylpropoxy, 2-Methylpropoxy oder 1,1-Dimethylethoxy;

15

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxy kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Allyloxy, 2-Buten-1-yloxy oder 3-Buten-2-yloxy;

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxy kann linear oder verzweigt sein wie z.B.  
20 2-Propin-1-yloxy, 2-Butin-1-yloxy oder 3-Butin-2-yloxy;

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Methylthio, Ethylthio, Propylthio, 1-Methylethylthio, Butylthio, 1-Methylpropylthio, 2-Methylpropylthio oder 1,1-Dimethylethylthio;  
25

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Acetyl, Ethylcarbonyl oder 2-Propylcarbonyl;

30 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Metoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, i-Propoxycarbonyl oder n-Butoxycarbonyl;

C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Alkylcarbonylalkyl kann linear oder verzweigt sein, z.B.  
35 2-Oxo-prop-1-yl, 3-Oxo-but-1-yl oder 3-Oxo-but-2-yl

C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl oder Octyl;

40 Halogen ist z.B. Fluor, Chlor, Brom, Jod.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind solche Verbindungen, aus denen sich die Verbindungen der Formel I freisetzen lassen (sog. Prodrugs).

45

Bevorzugt sind solche Prodrugs, bei denen die Freisetzung unter solchen Bedingungen abläuft, wie sie in bestimmten Körperkompartmenten, z.B. im Magen, Darm, Blutkreislauf, Leber, vorherrschen.

5

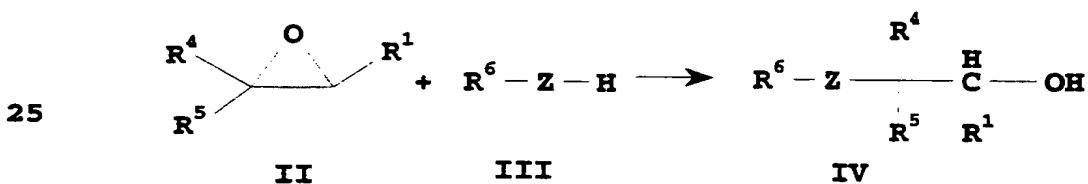
Die Verbindungen und auch die Zwischenprodukte zu ihrer Herstellung, wie z.B. II und IV, können ein oder mehrere asymmetrische substituierte Kohlenstoffatome besitzen. Solche Verbindungen können als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren 10 Mischung vorliegen. Bevorzugt ist die Verwendung einer enantiomererenreinen Verbindung als Wirkstoff.

Gegenstand der Erfindung ist weiter die Verwendung der oben genannten Carbonsäurederivate zur Herstellung von Arzneimitteln,

15 insbesondere zur Herstellung von Hemmstoffen für Endothelinrezeptoren.

Die Herstellung der Verbindungen mit der allgemeinen Formel IV, in denen Z Schwefel oder Sauerstoff ist (IV), kann wie in

20 WO 96/11914 beschrieben, erfolgen.



Verbindungen der allgemeinen Formel III sind entweder bekannt

30 oder können z.B. durch Reduktion der entsprechenden Carbonsäuren bzw. deren Ester, oder durch andere allgemein bekannte Methoden synthetisiert werden.

Verbindungen der Formel IV kann man in enantionmerenreiner Form

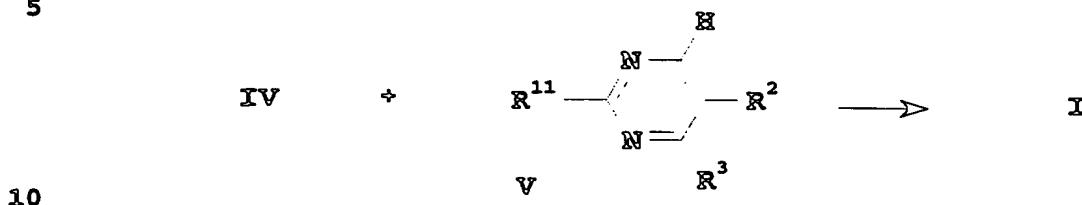
35 über eine sauer katalysierte Umetherung erhalten, wie dies in WO 98/09953 beschrieben wurde.

Weiterhin kann man enantiomerenreine Verbindungen der Formel IV erhalten, indem man mit racemischen bzw. diastereomeren Verbindungen der Formel IV eine klassische Racematspaltung mit geeigneten enantiomerenreinen Basen durchführt. Als solche Basen eignen sich z.B. 4-Chlorphenylethylamin und die Basen, die in WO 96/11914 genannt werden.

45 Die erfindungsgemäßen Verbindungen, in denen die Substituenten die unter der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutung haben, können beispielsweise derart hergestellt werden, daß man die

Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel IV, in denen die Substituenten die angegebene Bedeutung haben, mit Verbindungen der allgemeinen Formel V zur Reaktion bringt.

5



In Formel V bedeutet  $\text{R}^{11}$  Halogen oder  $\text{R}^{12}-\text{SO}_2-$ , wobei  $\text{R}^{12}$  C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl oder Phenyl sein kann. Die Reaktion findet bevorzugt in einem inerten Lösungsmittel unter Zusatz einer geeigneten Base, d.h. einer Base, die eine Deprotonierung des Zwischenproduktes IV bewirkt, in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels statt.

20 Ist  $\text{R}^1$  ein Ester so können die Verbindungen mit  $\text{R}^1 = \text{COOH}$  durch saure, basische oder katalytische Spaltung der Estergruppe hergestellt werden.

Verbindungen des Typs I mit  $\text{R}^1 = \text{COOH}$  lassen sich weiterhin direkt erhalten, wenn man das Zwischenprodukt IV, in dem  $\text{R}^1 \text{COOH}$  bedeutet, mit zwei Äquivalenten einer geeigneten Base deprotoniert und mit Verbindungen der allgemeinen Formel V zur Reaktion bringt. Auch hier findet die Reaktion in einem inerten Lösungsmittel und in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt 30 des Lösungsmittels statt.

Beispiele für solche Lösungsmittel beziehungsweise Verdünnungsmittel sind aliphatische, alicyclische und aromatische Kohlenwasserstoffe, die jeweils gegebenenfalls chloriert sein können, wie zum Beispiel Hexan, Cyclohexan, Petrolether, Ligroin, Benzol, Toluol, Xylol, Methylenechlorid, Chloroform, Kohlenstofftetrachlorid, Ethylchlorid und Trichlorethylen, Ether, wie zum Beispiel Diisopropylether, Dibutylether, Methyl-tert.-Butylether, Propylenoxid, Dioxan und Tetrahydrofuran, Nitrile, wie zum Beispiel Acetonitril und Propionitril, Säureamide, wie zum Beispiel Dimethylformamid, Dimethylacetamid und N-Methylpyrrolidon, Sulfoxide und Sulfone, wie zum Beispiel Dimethylsulfoxid und Sulfolan.

45 Verbindungen der Formel V sind bekannt, teilweise käuflich oder können nach allgemein bekannter Weise hergestellt werden.

Als Base kann ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydrid wie Natriumhydrid, Kaliumhydrid oder Calciumhydrid, ein Carbonat wie Alkalimetallcarbonat, z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxid wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, 5 eine metallorganische Verbindung wie Butyllithium oder ein Alkaliamid wie Lithiumdiisopropylamid dienen.

Verbindungen der Formel I können auch dadurch hergestellt werden, daß man von den entsprechenden Carbonsäuren, d. h. Verbindungen 10 der Formel I, in denen  $R^1 \text{COOH}$  bedeutet, ausgeht und diese zunächst auf übliche Weise in eine aktivierte Form wie ein Säurehalogenid, ein Anhydrid oder Imidazolid überführt und dieses dann mit einer entsprechenden Hydroxylverbindung  $\text{HOR}^7$  umsetzt. Diese Umsetzung läßt sich in den üblichen Lösungsmitteln durchführen 15 und erfordert oft die Zugabe einer Base, wie z. B. Triethylamin, Pyridin, Imidazol oder Diazabicycloundecan in Betracht kommen. Diese beiden Schritte lassen sich beispielsweise auch dadurch vereinfachen, daß man die Carbonsäure in Gegenwart eines wasserabspaltenden Mittels wie eines Carbodiimids auf die Hydroxyl- 20 verbindung einwirken läßt.

Außerdem können Verbindungen der Formel I auch dadurch hergestellt werden, daß man von den Salzen der entsprechenden Carbonsäuren ausgeht, d. h. von Verbindungen der Formel I, in denen  $R^1$  25 für eine Gruppe  $\text{COOM}$  stehen, wobei M ein Alkalimetallkation oder das Äquivalent eines Erdalkalimetallkations sein kann. Diese Salze lassen sich mit vielen Verbindungen der Formel  $R^7\text{-A}$  zur Reaktion bringen, wobei A eine übliche nucleofuge Abgangsgruppe bedeutet, beispielsweise Halogen wie Chlor, Brom, Iod oder gegebenenfalls durch Halogen, Alkyl oder Halogenalkyl substituiertes 30 Aryl- oder Alkylsulfonyl wie z.B. Toluolsulfonyl und Methylsulfonyl oder eine andere äquivalente Abgangsgruppe. Verbindungen der Formel  $R^7\text{-A}$  mit einem reaktionsfähigen Substituenten A sind bekannt oder mit dem allgemeinen Fachwissen leicht zu erhalten. 35 Diese Umsetzung läßt sich in den üblichen Lösungsmitteln durchführen und wird vorteilhaft unter Zugabe einer Base, wobei die oben genannten in Betracht kommen, vorgenommen.

In einigen Fällen ist zur Herstellung der erfindungsgemäßigen 40 Verbindungen I die Anwendung allgemein bekannter Schutzgruppen-techniken erforderlich. Soll beispielsweise  $R^6 = 4\text{-Hydroxyphenyl}$  bedeuten, so kann die Hydroxygruppe zunächst als Benzylether geschützt sein, der dann auf einer geeigneten Stufe in der Reaktionssequenz gespalten wird.

Verbindungen der Formel I, in denen R<sup>1</sup> Tetrazol bedeutet, können wie in WO 96/11914 beschrieben, hergestellt werden.

Im Hinblick auf die biologische Wirkung sind Carbonsäurederivate 5 der allgemeinen Formel I - sowohl als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren Mischung - bevorzugt, in denen die Substituenten folgende Bedeutung haben:

R<sup>2</sup> Hydroxy, N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl-, 10 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio oder CR<sup>2</sup> bildet zusammen mit CR<sup>3</sup> einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring, der durch eine oder zwei C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl- gruppen substituiert sein kann, und worin jeweils eine oder mehrere Methylengruppen durch Sauerstoff, Schwefel, -NH oder 15 -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl) ersetzt sein können;

R<sup>3</sup> Hydroxy, N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Halogen oder CR<sup>3</sup> bildet wie unter R<sup>2</sup> angegeben zusammen mit CR<sup>2</sup> einen 20 5- oder 6-gliedrigen Ring;

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere, z.B. einen bis drei der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Cyano, Hydroxy, Mercapto, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, 25 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl;

Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO<sub>2</sub>-, NH- oder 30 N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)-Gruppe miteinander verbunden sind

oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl;

R<sup>6</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl wobei diese Reste jeweils ein-oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxy, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, 40 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, Hydroxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, Phenoxyl oder Phenyl, wobei die genannten Arylreste ein- oder mehrfach substituiert sein können, z.B. ein- bis dreifach durch Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, 45 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, R<sup>10</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl, Dioxomethylen, Dioxoethylen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio Phenyl oder Phenoxy;

Phenyl oder Naphthyl, das durch einen oder mehreren der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, Phenoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio,  
5 NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>;

ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen  
10 bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,  
15 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio;

R<sup>10</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, die einen der folgenden Reste tragen: Hydroxy, Carboxamid oder CON(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>;  
20 Z Schwefel oder Sauerstoff;

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I - sowohl als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren  
25 Mischung - in denen die Substituenten folgende Bedeutung haben:

R<sup>2</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, insbesondere Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy oder CR<sup>2</sup> bildet zusammen mit CR<sup>3</sup> einen 5-gliedrigen Alkylen- oder  
30 Alkenylenring, der durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann und worin jeweils eine oder mehrere Methylengruppen durch Sauerstoff oder Schwefel ersetzt sein können;  
35 R<sup>3</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, insbesondere Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy oder CR<sup>3</sup> bildet wie unter R<sup>2</sup> angegeben zusammen mit CR<sup>2</sup> einen 5-gliedrigen Ring;  
40 R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> Phenyl (gleich oder verschieden), die durch einen oder mehrere, z.B. einen bis drei der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio oder

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> sind Phenylgruppen, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO<sub>2</sub>-, NH- oder N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)-Gruppe miteinander verbunden sind; oder

5

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> sind Cyclohexyl;

- R<sup>6</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein-oder mehrfach substituiert sein können  
10 durch: Halogen, Hydroxy, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Phenoxy oder Phenyl, wobei die genannten Arylreste ein- oder mehrfach substituiert sein können, z.B. ein- bis dreifach durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Dioxomethylen, Dioxoethylen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio;  
15 Phenyl oder Naphthyl, das durch einen oder mehreren der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, Phenoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Akylamino oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Dialkylamino;

ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein Stickstoffatom und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio;

Z Schwefel oder Sauerstoff;

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung bieten ein neues therapeutisches Potential für die Behandlung von Hypertonie, 35 pulmonalem Hochdruck, Myokardinfarkt, Angina Pectoris, Arrhythmie, akutem/chronischem Nierenversagen, chronischer Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, zerebralen Vasospasmen, zerebraler Ischämie, Subarachnoidalblutungen, Migräne, Asthma, 40 Atherosklerose, endotoxischem Schock, Endotoxin-induziertem Organversagen, intravaskulärer Koagulation, Restenose nach Angioplastie und by-pass Operationen, benigne Prostata-Hyperplasie, Leberzirrhose, Erektionsstörung, ischämisches und durch Intoxikation verursachtes Nierenversagen bzw. Hypertonie, Metastasierung 45 und Wachstum mesenchymaler Tumoren, Kontrastmittel-induziertes Nierenversagen, Pankreatitis, insbesondere akute Pankreatitis, gastrointestinale Ulcera.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Kombinationen aus Endothelinrezeptorantagonisten der Formel I und Inhibitoren des Renin-Angiotensin Systems. Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Systems sind Reninhemmer, Angiotensin-II-Antagonisten und Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer. Bevorzugt sind Kombinationen aus Endothelinrezeptorantagonisten der Formel I und ACE-Hemmern.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Kombinationen aus Endothelinrezeptorantagonisten der Formel I und Beta-Blockern.

10

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Kombinationen aus Endothelinrezeptorantagonisten der Formel I und Diuretika.

15

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Kombinationen aus Endothelinrezeptorantagonisten der Formel I und Substanzen, die die Wirkung von VEGF (vascular endothelial growth factor) blockieren. solche Substanzen sind Beispielsweise gegen VEGF gerichtete Antikörper oder spezifische Bindeproteine oder auch niedermolekulare Substanzen, die VEGF Freisetzung oder Rezeptorbindung 20 spezifisch Hemmen können.

Die vorstehend genannten Kombinationen können gleichzeitig oder nacheinander zeitlich abgestuft verabreicht werden. Sie können sowohl in einer einzigen galenischen Formulierung oder auch in 25 getrennten Formulierungen eingesetzt werden. Die Applikationsform kann auch unterschiedlich sein, beispielsweise können die Endothelinrezeptorantagonisten oral und VEGF- Hemmer parenteral verabreicht werden.

30 Diese Kombinationspräparate eignen sich vor allem zur Behandlung und Verhütung von Hypertension und deren Folgeerkrankungen, sowie zur Behandlung von Herzinsuffizienz.

Die gute Wirkung der Verbindungen lässt sich in folgenden Versuchen zeigen:

#### Rezeptorbindungsstudien

Für Bindungsstudien wurden klonierte humane ET<sub>A</sub>- oder ET<sub>B</sub>-Rezeptor-exprimierende CHO-Zellen eingesetzt.

#### Membranpräparation

Die ET<sub>A</sub>- oder ET<sub>B</sub>-Rezeptor-exprimierenden CHO-Zellen wurden in 45 DMEM NUT MIX F<sub>12</sub>-Medium (Gibco, Nr. 21331-020) mit 10 % fötalem Kälberserum (PAA Laboratories GmbH, Linz, Nr. A15-022), 1 mM Glutamin (Gibco Nr. 25030-024), 100 E/ml Penicillin und 100 µg/ml

Streptomycin (Gibco, Sigma Nr P-0781) vermehrt. Nach 48 Stunden wurden die Zellen mit PBS gewaschen und mit 0,05 % trypsin-haltiger PBS 5 Minuten bei 37°C inkubiert. Danach wurde mit Medium neutralisiert und die Zellen durch Zentrifugation bei 300 x g ge-  
5 sammelt.

Für die Membranpräparation wurden die Zellen auf eine Konzentration von  $10^8$  Zellen/ml Puffer (50 mM Tris-HCl Puffer, pH 7.4) eingestellt und danach durch Ultraschall desintegriert Branson  
10 Sonifier 250, 40-70 Sekunden/constant/output 20).

#### Bindungstests

Für den ET<sub>A</sub>- und ET<sub>B</sub>-Rezeptorbindungstest wurden die Membranen in  
15 Inkubationspuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 5 mM MnCl<sub>2</sub>, 40 mg/ml Bacitracin und 0,2 % BSA) in einer Konzentration von 50 µg Protein pro Testansatz suspendiert und bei 25°C mit 25 pM [125J]-ET<sub>1</sub> (ET<sub>A</sub>-Rezeptortest) oder 25 pM [125J]-ET<sub>3</sub> (ET<sub>B</sub>-Rezeptortest) in Anwesenheit und Abwesenheit von Test-substanz inkubiert.  
20 Die unspezifische Bindung wurde mit  $10^{-7}$  M ET<sub>1</sub> bestimmt. Nach 30 min wurde der freie und der gebundene Radioligand durch Filtration über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Skatron, Lier, Norwegen) getrennt und die Filter mit eiskaltem Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 mit 0,2 % BSA  
25 gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem Packard 2200 CA Flüssigkeits-zintillationszähler quantifiziert.

#### Funktioneller Gefäßtest für Endothelin-Rezeptorantagonisten

An Aortensegmenten des Kaninchens wird nach einer Vorspannung von 2 g und einer Relaxationszeit von 1 h in Krebs-Henseleitlösung bei 37°C und einem pH-Wert zwischen 7,3 und 7,4 zunächst eine K<sup>+</sup>-Kontraktur ausgelöst. Nach Auswaschen wird eine Endothelin-  
35 Dosiswirkungskurve bis zum Maximum erstellt.

Potentielle Endothelin-Antagonisten werden an anderen Präparaten des gleichen Gefäßes 15 min vor Beginn der Endothelin-Dosiswirkungskurve appliziert. Die Effekte des Endothelins werden in %  
40 der K<sup>+</sup>-Kontraktur berechnet. Bei wirksamen Endothelin-Antagonisten kommt es zur Rechtsverschiebung der Endothelin-Dosiswirkungskurve.

## Testung der ET-Antagonisten in vivo:

Männliche 250 - 300 g schwere SD-Ratten wurden mit Amobarbital narkotisiert, künstlich beatmet, vagotomisiert und despinaliert. Die Arteria carotis und Vena jugularis wurden kathetisiert.

In Kontrolltieren führt die intravenöse Gabe von 1 µg/kg ET1 zu einem deutlichen Blutdruckanstieg, der über einen längeren Zeitraum anhält.

Den Testtieren wurde 30 min vor der ET1 Gabe die Testverbindungen i.v. injiziert (1 ml/kg). Zur Bestimmung der ET-antagonistischen Eigenschaften wurden die Blutdruckänderungen in den Testtieren mit denen in den Kontrolltieren verglichen.

p.o. - Testung der gemischten ET<sub>A</sub>- und ET<sub>B</sub>-Antagonisten:

Männliche 250-350g schwere normotone Ratten (Sprague Dawley, Janvier) werden mit den Testsubstanzen oral vorbehandelt. 80 Minuten später werden die Tiere mit Urethan narkotisiert und die A. carotis (für Blutdruckmessung) sowie die V. jugularis (Applikation von big Endothelin/Endothelin 1) katheterisiert.

Nach einer Stabilisierungsphase wird big Endothelin (20 µg/kg, Appl. Vol. 0.5 ml/kg) bzw. ET1 (0.3 µg/kg, Appl. Vol. 0.5 ml/kg) intravenös gegeben. Blutdruck und Herzfrequenz werden kontinuierlich über 30 Minuten registriert. Die deutlichen und langanhaltenden Blutdruckänderungen werden als Fläche unter der Kurve (AUC) berechnet. Zur Bestimmung der antagonistischen Wirkung der Testsubstanzen wird die AUC der Substanzbehandelten Tiere mit der AUC der Kontrolltiere verglichen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise oral oder parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär, intraperitoneal) verabfolgt werden. Die Applikation kann auch mit Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachenraum erfolgen.

Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis zwischen etwa 0,5 und 50 mg/kg Körpergewicht bei oraler Gabe und zwischen etwa 0,1 und 10 mg/kg Körpergewicht bei parenteraler Gabe.

Die neuen Verbindungen können in den gebräuchlichen galenischen Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees,

Suppositorien, Lösungen, Salben, Cremes oder Sprays. Diese werden in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließ-  
5 reguliermitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1991). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff  
10 normalerweise in einer Menge von 0,1 bis 90 Gew.-%.

#### Synthesebeispiele

##### Beispiel 1

15

##### 2-Methylsulfanyl-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin

Eine Lösung aus 16.4g Kaliumcarbonat (119 mmol) und 42.3g S-Methylisothioharnstoff Sulfat (152 mmol), wurde mit 4.9g  
20 (44 mmol) 2-Oxo-cyclopentancarbaldehyd, gelöst in 100 ml Wasser, innerhalb von einer Stunde versetzt, über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann 6 Stunden auf 65°C erhitzt. Die wässrige Lösung wurde mit Pentan extrahiert, die organische Phase eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Heptan/  
25 Essigester 8:2), wobei 0.93g der Zielverbindung als Feststoff erhalten wurden.

##### Beispiel 2

##### 30 2-Methylsulfonyl-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin

Eine Lösung von 0.85g (5.1 mmol) 2-Methylsulfanyl-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin in 20 ml Methanol, wurde bei 0°C abwechselnd mit einer Lösung von 9.9g (16.1 mmol) Oxone in 70 ml  
35 Wasser und 4M Natonlauge so versetzt, daß ein pH-Wert von 2-3 eingehalten wurde. Nach beendeter Zugabe wurde der Ansatz 2 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt, dann mit Essigester extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Der feste Rückstand (0.93g) wurde ohne weitere Reini-  
40 gung eingesetzt.

## Beispiel 3

2-(6,7-Dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-2-yl-oxy)-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionsäurebenzylester

5

Zu einer Suspension von 0.1g NaH (3.3 mmol, 80% in Weißöl) in 10 ml DMF wurden bei 0°C 0.6g (1.6 mmol) 2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionsäurebenzylester, in DMF gelöst, getropft. Nach 30 Minuten Rühren wurde das Gemisch mit 10 420mg (2.1 mmol) 2-Methylsulfonyl-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin in 10 ml DMF versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur ge- röhrt. Der Ansatz wurde auf Eiswasser gegossen dreimal mit Diethylether extrahiert. Die Etherphasen wurden mit Magnesium- sulfat getrocknet anschließend filtriert und das Lösungsmittel im 15 Vakuum abgezogen. Der gelbe Rückstand (0.54 g) wurde an Kieselgel chromatographiert, wobei 243 mg des gewünschten Produkts isoliert werden konnten.

MS (API): 503 (M+Na)<sup>+</sup>

20

## Beispiel 4

2-(6,7-Dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-di- phenyl-propionsäure (I-136)

25

Eine Lösung von 0.23g 2-(6,7-Dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionsäurebenzylester in 15 ml Es- sigester/Methanol 2:1 wurde unter Verwendung von 60 mg Palladium auf Aktivkohle (10%) mit Wasserstoff unter Normaldruck bei Raum- 30 temperatur über 24 Stunden hydriert. Der Ansatz wurde filtriert, eingeengt, der Rückstand (177mg) in Diethylether aufgerührt, fil- triert und dann getrocknet. Vom Zielprodukt wurden 95mg isoliert.

1H-NMR ( $\delta_6$ -DMSO, 200MHz): 8,3 (s, 1H), 7,2-7,4 (m, 10H); 6,15 35 (s, 1H); 3,3 (s, 3H); 2,8 (m, 4H), 2,1 (m, 2H).

## Beispiel 5

2-Chlor-4-methoxy-5-methylpyrimidin

40

Eine Lösung aus 25g 2,4 Dichlor-5-methylpyrimidin in Methanol wurde auf 0°C abgekühlt, mit 28.5 ml Natriummethylatlösung (30% in Methanol) versetzt und zunächst eine Stunde bei 0°C und dann 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die ent- 45 standene Suspension vom Lösungsmittel befreit, in Wasser aufge- nommen, und mit Ether extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeengt und der so

erhaltene Rückstand an Kieselgel chromatographiert, wobei 11.4g der Zielverbindung erhalten wurden.

Beispiel 6

5

2-(4-Methoxy-5-methylpyrimidin-2-yloxy)-3-isopropoxy-3,3-diphenyl-propionsäure (I-5)

Zu einer Suspension von 0.23 g Natriumhydrid (7.6 mmol, 80% in  
10 Weißöl) in 20 ml DMF bei 0°C wurden 0.76g (2.5 mmol)  
2-Hydroxy-3-isopropoxy-3,3-diphenyl-propionsäure, in DMF gelöst,  
zugetropft. Nach 30 Minuten Rühren wurde das Gemisch mit 0.6 g  
(3.8 mmol) 2-Chlor-4-methoxy-5-methylpyrimidin in 10 ml DMF  
versetzt dann zunächst über Nacht bei Raumtemperatur und an-  
15 schließend 8 Stunden bei 40°C gerührt. Der Ansatz wurde auf Eis-  
wasser gegossen, mit 2N HCl auf pH1 gebracht, und dreimal mit  
Diethylether extrahiert. Die Etherphasen wurden mit 1N KOH extra-  
hiert, die alkalische Wasserphase erneut mit 2N HCl auf pH1 ge-  
bracht und wiederum mit Ether extrahiert. Die so erhaltenen  
20 Etherphasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und  
das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der gelbliche Rückstand  
(0.8g) wurde an Kieselgel chromatographiert, wodurch 0.19g des  
gewünschten Produkts isoliert werden konnten.

25 1H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 8,0 (s, 1H); 7,5-7,6 (m, 2H); 7,2-7,4 (m,  
8H); 6,3 (s, 1H); 3,9 (m, 1H); 3,9 (s, 3H); 2,0 (s, 3H); 1,1 (m,  
6H).

MS (API): 423 ( $\text{M}+\text{H})^+$

30

Beispiel 7

2-Methylsufanyl-4-methoxy-5-methylpyrimidin

35 Eine Lösung aus 14.8 g (93 mmol) 2-Chlor-4-methoxy-5-methyl-  
pyrimidin in 100 ml Acetonitril wurde mit 7.2g (102 mmol)  
Natriumthiomethanolat versetzt und die so erhaltene Suspension  
vier Stunden auf Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde vom  
Lösungsmittel befreit, in Wasser aufgenommen und mit Ether extra-  
40 hiert. Die organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrock-  
net, filtriert, eingeengt und der erhaltene Rückstand (13.4 g)  
ohne weitere Reinigung umgesetzt.

45

## Beispiel 8

## 2-Methylsulfonyl-4-methoxy-5-methylpyrimidin

5 Eine Lösung von 13.3 g (78.1 mmol) 2-Methylsulfonyl-4-methoxy-5-methylpyrimidin in 80 ml Methanol, wurde bei 0°C mit einer Lösung von 62.4 g (101 mmol) Oxone in Wasser und 4 M Natronlauge so versetzt (ca 40 ml), daß ein pH-Wert von 2-3 eingehalten wurde. Nach beendeter Zugabe wurde der Ansatz 2 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt, vom Methanol befreit, dann mit Essigester extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Der feste Rückstand (14.7 g) wurde in Diethylether zwei Stunden aufgerührt, dann filtriert und getrocknet, wodurch 13.5 g reines Zielprodukt erhalten wurden.

15

## Beispiel 9

## 2-(4-Methoxy-5-methylpyrimidin-2-yloxy)-3-benzylxy-3,3-diphenylpropionsäure (I-47)

20

Zu einer Suspension von 0.27g Natriumhydrid (9 mmol, 80% in Weißöl) in 20 ml DMF bei 0°C wurden 1.0 g (2.5 mmol) 2-Hydroxy-3-benzylxy-3,3-diphenyl-propionsäure, in DMF gelöst, zugetropft. Nach 30 Minuten Röhren wurde das Gemisch mit 0.79 g (3.9 mmol) 2-Methylsulfonyl-4-methoxy-5-methylpyrimidin in 10 ml DMF versetzt und dann über Nacht bei Raumtemperatur. Der Ansatz wurde auf Eiswasser gegossen, mit 2N HCl auf pH 1 gebracht, und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die Etherphasen wurden mit 1N KOH extrahiert, die alkalische Wasserphase erneut mit 2N HCl auf pH 1 gebracht und wiederum mit Ether extrahiert. Die so erhaltenen Etherphasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der gelbbliche Rückstand (1.2 g) wurde mit 10 ml Diethylether versetzt 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschließend der ausgefallene Feststoff abgesaugt und getrocknet, wodurch 0.6 g der Zielverbindung erhalten wurden.

1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz): 8,0 (s, 1H), 7,2-7,45 (m, 10H); 6,2 (s, 1H); 4,7 (d, 1H); 4,55 (d, 1H); 3,85 (s, 3H); 2,1 (s, 3H).

40

MS (API): 471 (M+H)<sup>+</sup>

45

## Beispiel 10

2-(4-Methoxy-5-methylpyrimidin-2-yloxy)-3-hydroxy-3,3-diphenyl-propionsäure (I-29)

5

Eine Lösung von 440 mg (0.94 mmol) 2-(4-Methoxy-5-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-benzyloxy-3,3-diphenyl-propionsäure in 20 ml Essigester wurde unter Verwendung von 80 mg Palladium auf Aktivkohle (10%) mit Wasserstoff unter Normaldruck bei Raumtemperatur 10 über 3 Tage hydriert. Der Ansatz wurde filtriert, eingeengt und der Rückstand (430 mg) an Kieselgel chromatographiert, wobei 39 mg vom gewünschten Zielprodukts isoliert werden konnten.

1H-NMR ( $d_6$ -DMSO, 200MHz): 8,0 (s, 1H); 7,6 (m, 2H); 7,0-7,5 (m, 15 8H); 5,6 (s, 1H); 3,8 (s, 3H); 1,9 (s, 3H).

## Beispiel 11

(S)-2-(4-Methoxy-5-methylpyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionsäure (I-2)

Zu einer Suspension von 3.3 g Natriumhydrid (110 mmol, 80% in Weißöl) in 40 ml DMF wurden bei 0°C 10 g (36.7 mmol) (S)-2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionsäure, in 40 ml DMF 25 gelöst, getropft. Nach 60 Minuten Rühren wurde das Gemisch mit 9.6 (47.7 mmol) 2-Methylsulfonyl-4-methoxy-5-methylpyrimidin in 20 ml DMF versetzt und dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde auf Eiswasser gegossen, mit 2N HCl auf pH 1 gebracht, und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die 30 Etherphasen wurden mit 1N KOH extrahiert, die alkalische Wasserphase erneut mit 2N HCl auf pH 1 gebracht und wiederum mit Ether extrahiert. Die so erhaltenen Etherphasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand (17.1 g) wurde in Diethylether über Nacht auf- 35 gerührt, filtriert und getrocknet. Der so erhaltene Feststoff (12.1 g) wurde an Kieselgel chromatographiert, wodurch 11.4 g des gewünschten Produkts isoliert werden konnten.

1H-NMR ( $CDCl_3$ , 270MHz): 8,0 (s, 1H), 7,2-7,45 (m, 10H); 6,1 40 (s, 1H); 3,85 (s, 3H); 3,3 (s, 3H); 2,0 (s, 3H).

Smp.: 134°C (Zersetzung)

MS (ESI): 394 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

45

Die folgenden Verbindungen wurden analog zu den oben genannten Beispielen hergestellt

Beispiel 12

5

3-Ethoxy-2-(4-methoxy-5-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3,3-diphenyl-propionsäure (I-4)

1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz): 8,0 (s, 1H), 7,1-7,5 (m, 10H); 6,2 (s, 1H); 3,9 (s, 3H); 3,5 (m, 2H); 2,0 (s, 3H); 1,1 (t, 3H).

MS (API): 409 (M+H)<sup>+</sup>

Beispiel 13

15

3-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethoxy]-2-(4-methoxy-5-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3,3-diphenyl-propionsäure

1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 8,0 (s, 1H), 7,1-7,4 (m, 10H); 6,6-6,8 (m, 3H); 6,3 (s, 1H); 3,9 (s, 3H); 3,8 (m, 7H); 3,5-3,65 (m, 1H); 2,7-2,9 (m 2H); 2,0 (s, 3H); 1,1 (t, 3H).

MS (ESI): 555 (M+H)<sup>+</sup>

25 Beispiel 14

3-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethoxy]-2-(9-methyl-9H-purin-2-yloxy)-3,3-diphenyl-propionsäure (I-150)

30 1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 8,2 (s, 1H); 7,9 (s, 1H), 7,1-7,4 (m, 10H); 6,6-6,8 (m, 3H); 6,3 (s, 1H); 3,9 (s, 3H); 3,8 (m, 7H); 3,5-3,65 (m, 1H); 2,7-2,9 (m 2H); 2,0 (s, 3H); 1,1 (t, 3H).

MS (ESI): 555 (M+H)<sup>+</sup>

35

Beispiel 15

3,3-Bis-(4-fluoro-phenyl)-3-methoxy-2-(4-methoxy-5-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-propionsäure (I-61)

40

1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,0 (s, 1H), 7,4-7,5 (m, 2H); 7,25-7,35 (m, 2H); 6,9-7,0 (m, 4H); 6,05 (s, 1H); 3,9 (s, 3H); 3,3 (s, 3H); 2,05 (s, 3H).

45 MS (API): 431 (M+H)<sup>+</sup>

**Beispiel 16**

**3-(3,4-Dimethyl-benzyloxy)-2-(4-methoxy-5-methyl-pyrimidin-2-yl-oxy)-3,3-diphenyl-propionsäure (I-149)**

**5**

**1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz):** 8,0 (s, 1H), 7,1-7,5 (m, 10H); 6,2 (s, 1H); 4,6 (d, 1H); 4,4 (d, 1H); 3,85 (s, 3H); 2,2 (s, 6H); 2,0 (s, 3H).

**10 MS (API):** 498 (M+H)<sup>+</sup>

Analog lassen sich die in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen herstellen.

**15 Beispiel 17**

Gemäß dem oben beschriebenen Bindungstest wurden für die nachfolgend aufgeführten Verbindungen Rezeptorbindungsdaten gemessen.

**20 Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt.**

**Tabelle 2**

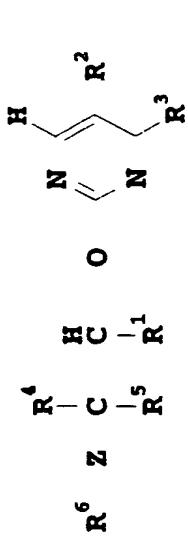
**Rezeptorbindungsdaten (K<sub>i</sub>-Werte)**

**25****30****35**

Verbindung	ET <sub>A</sub> [nM]
I-2	0,6
I-4	1,8
I-5	3
I-29	175
I-47	8,7
I-61	3,1
I-136	22
I-149	5
I-150	2200

**40****45**

Tabelle I



Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Z
I-1	COOCH <sub>3</sub>	Phenyl	Methyl	Me	OMe	0
I-2	COOH	Phenyl	Methyl	Me	OMe	0
I-3	COOH	Phenyl	CH <sub>3</sub> -S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Me	OMe	0
I-4	COOH	Phenyl	Ethyl	Me	OMe	0
I-5	COOH	Phenyl	iso-Propyl	Me	OMe	0
I-6	COONa	Phenyl	Phenyl	Me	Me	S
I-7	COOH	Phenyl	3, 4-Di-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Me	Me	0
I-8	COOH	Phenyl	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Me	OEt	0
I-9	COOH	Phenyl	CH <sub>3</sub> -S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Me	Et	0
I-10	COONa	Phenyl	Methyl	Me	OMe	0
I-11	COOH	Phenyl	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Et	NH-OMe	0
I-12	COOH	Phenyl	n-Propyl	Et	OMe	0
I-13	COOCH <sub>3</sub>	Phenyl	n-Propyl	Et	Et	0
I-14	COOH	Phenyl	Methyl	Me	OPropyl	S
I-15	COOH	Phenyl	n-Propyl	Me	OPropyl	0

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Z
I-16	COOH	Phenyl	n-Butyl	Me	O- <i>i</i> -Propyl	O
I-17	COOH	Phenyl	iso-Butyl	OMe	OMe	O
I-18	COOH	Phenyl	iso-Butyl	Me	Me	O
I-19	COOH	Phenyl	3, 4-Di-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Me	NH-Me	O
I-20	COOH	Phenyl	tert.-Butyl	Et	N-(Me) <sub>2</sub>	O
I-21	COOH	Phenyl	Cyclopropyl-CH <sub>2</sub> -	Me	OMe	O
I-22	COOH	Phenyl	Cyclopentyl	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	O	
I-23	COOH	Phenyl	Cyclohexyl	NH-Me	Me	O
I-24	COOH	Phenyl	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Et	OEt	O
I-25	COOH	Phenyl	3,4-Dioxomethylen-Benzyl	Et	OMe	S
I-26	COOH	Phenyl	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CF <sub>3</sub>	OMe	O
I-27	COOH	Phenyl	HO <sub>2</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Et	Et	O
I-28	COOH	Phenyl	Cyclopropylmethylene	Me	Me	O
I-29	COOH	Phenyl	H	Me	OMe	O
I-30	COOH	Phenyl	Phenyl	OMe	O- <i>i</i> -Propyl	O
I-31	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	OMe	Me	O
I-32	COOCH <sub>3</sub>	Phenyl	Phenyl	Me	Me	O
I-33	COOH	Phenyl	4-Isopropyl-Phenyl	Me	OMe	O
I-34	COOH	Phenyl	4-SMe-Phenyl	Me	Me	O
I-35	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl	Me	Et	O
I-36	COOH	Phenyl	3-Et-Phenyl	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	O
I-37	COOH	Phenyl	2-Me-Phenyl	Me	CF <sub>3</sub>	O
I-38	COOH	Phenyl	2-Cl-Phenyl	Me	NH-OMe	O
I-39	COOH	2-Me-Phenyl	Methyl	Et	Et	S

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Z
I-40	COOH	Phenyl	3-Br-Phenyl	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	O	O
I-41	COOH	Phenyl	3-NO <sub>2</sub> -Phenyl	Me	OMe	O
I-42	COOH	Phenyl	2-HO-Phenyl	Me	O-Propyl	O
I-43	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	SMe	O
I-44	COOH	Phenyl	3,4-Dioxomethylen-Phenyl	Me	N-(Me) <sub>2</sub>	O
I-45	COOH	Phenyl	Methyl	Et	Et	S
I-46	COOH	Phenyl	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	Me	Me	O
I-47	COOH	Phenyl	Benzyl	Me	OMe	O
I-48	COOH	Phenyl	2-Cl-Benzyl	SMe	Me	O
I-49	COOH	Phenyl	3-Br-Benzyl	Me	CF <sub>3</sub>	O
I-50	COOH	Phenyl	4-F-Benzyl	Me	OMe	O
I-51	COOH	Phenyl	2-Me-Benzyl	-CH <sub>2</sub> -CF <sub>3</sub>	OMe	O
I-52	COOH	Phenyl	2-Me-Benzyl	Me	OMe	O
I-53	COOH	Phenyl	3,4-Di-Me-Phenyl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Me	Me	O
I-54	COOH	Phenyl	3-Et-Benzyl	Me	N-(Me) <sub>2</sub>	O
I-55	COOH	Phenyl	4-iso-Propyl-Benzyl	Me	Me	O
I-56	COOH	Phenyl	2,6-Di-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Me	OAllyl	O
I-57	COOH	Phenyl	4-OMe-3-Propyl-Benzyl	Me	Et	O
I-58	COOH	Phenyl	2-Me-5-Propyl-Benzyl	Me	OMe	O
I-59	COOH	Phenyl	2-Me-5-Propyl-Benzyl	Et	Et	O
I-60	COOH	Phenyl	4-Me-2-Propyl-Benzyl	Me	OMe	O
I-61	COOH	4-F-Phenyl	Methyl	Me	OMe	O
I-62	COOCH <sub>3</sub>	4-F-Phenyl	Methyl	Et	Et	O
I-63	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	Mc	OMc	O

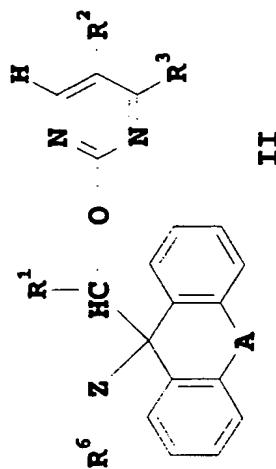
Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Z
I-64	COOH	4-Me-Phenyl	Methyl	Me	OMe	O
I-65	COOH	4-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	NH-OMe	O
I-66	COOH	4-Me-Phenyl	Methyl	Me	Me	O
I-67	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Et	Et	O
I-68	COOH	3-CF <sub>3</sub> -Phenyl	n-Propyl	Me	OMe	O
I-69	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Et	Me	O
I-70	COOH	4-F-Phenyl	Ethyl	Me	Me	O
I-71	COOH	Phenyl	3-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Et	Me	O
I-72	COOCH <sub>3</sub>	Phenyl	Methyl	Me	OMe	S
I-73	COOH	3-Cl-Phenyl	Ethyl	Me	OEt	O
I-74	COOH	2-F-Phenyl	Methyl	Me	OEt	O
I-75	COOH	2-F-Phenyl	Methyl	Me	Propyl	O
I-76	COOH	2-Me-Phenyl	Methyl	Me	Propyl	O
I-77	COOH	Phenyl	3,4-Di-Cl-Phenyl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Me	Propyl	O
I-78	COOH	Phenyl	3,4-Di-Cl-Phenyl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Me	OPropyl	O
I-79	COOH	4-CF <sub>3</sub> -Phenyl	Methyl	OMe	OMe	O
I-80	COOH	Phenyl	Methyl	Me	OPropyl	O
I-81	COOH	Phenyl	2,6-Di-Cl-Phenyl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Et	Allyl	S
I-82	COOCH <sub>3</sub>	Phenyl	Methyl	Me	O-i-Propyl	O
I-83	COOH	4-OCF <sub>3</sub> -Phenyl	n-Propyl	Me	OCF <sub>3</sub>	O
I-84	COOH	Phenyl	Propyl	Me	OCF <sub>3</sub>	S
I-85	COOH	Phenyl	Methyl	Et	CF <sub>3</sub>	O
I-86	COOH	4-F-Phenyl	Benzyl	Me	Me	O
I-87	COOH	Phenyl	3-Cl-Phenyl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Et	Me	O

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Z
I-88	COOH	Phenyl	4-Cl-Phenyl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Me	OMe	O
I-89	COOH	4-Phenyl	3,4-Di-Cl-Phenyl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Et	Me	O
I-90	COOH	4-Phenyl	3,4-Di-Cl-Phenyl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Me	OMe	O
I-91	COOH	Phenyl	3,5-Di-Cl-Phenyl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Et	Et	O
I-92	COOH	Phenyl	3,5-Di-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Et	Propyl	O
I-93	COOH	Phenyl	Phenyl	Me	i-Propyl	S
I-94	COOH	Phenyl	3,4-Di-Cl-Phenyl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Me	n-Butyl	S
I-95	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Me	n-Butyl	O
I-96	COOH	Phenyl	3,4-Di-Me-Phenyl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Et	Me	O
I-97	COOH	Phenyl	2,5-Di-Cl-Phenyl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Me	Ethinyl	O
I-98	COOH	Phenyl	3,4-Di-Et-Phenyl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Me	i-Propyl	O
I-99	COOH	4-F-Phenyl	H	Me	OMe	O
I-100	COOH	Phenyl	3,4-Di-Me-Phenyl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Et	Me	S
I-101	COOH	Phenyl	4-Isopropyl-Phenyl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Me	Me	O
I-102	COOH	4-F-Phenyl	3,4-Di-Me-Phenyl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Me	OMe	O
I-103	COOH	Phenyl	Methyl	Me	N-(Me) <sub>2</sub>	O
I-104	COOH	Phenyl	Methyl	Me	i-Butyl	O
I-105	COOH	Cyclohexyl	Methyl	Me	OMe	O
I-106	COOH	Phenyl	Methyl	Me	OH	O
I-107	COOCH <sub>3</sub>	Phenyl	iso-Propyl	Me	OMe	O
I-108	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Phenyl	s-Butyl	Me	Cl	O
I-109	CONHSO <sub>2</sub> Phenyl	3-CF <sub>3</sub> -Phenyl	Methyl	Me	Cl	O
I-110	COOH	Phenyl	2,3-Di-Cl-Phenyl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Et	OH	O
I-111	COOH	4-Cl-Phenyl	3,4-Di-Me-Phenyl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Me	O-Propyl	O

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Z
I-112	COOH	Phenyl	3,4-Di-Et-Phenyl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Me	Vinyl	O
I-113	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Phenyl	Trifluoroethyl	Me	OMe	O
I-114	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -(HO-CH <sub>2</sub> )-CH <sub>2</sub> -	Me	OMe	O
I-115	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Et	Me	S
I-116	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Me	OMe	O
I-117	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Et	OMe	O
I-118	COOH	Phenyl	3-Cl-Phenyl	Me	SMe	S
I-119	COOH	Phenyl	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Me	SEt	O
I-120	COOH	Phenyl	Phenyl	Me	Allyl	O
I-121	COOH	Phenyl	Phenyl	Me	OAllyl	O
I-122	COOH	Phenyl	Phenyl	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	O
I-123	COOH	Phenyl	Phenyl	Et	OMe	O
I-124	COOH	Phenyl	Phenyl	Et	Et	O
I-125	COOH	Phenyl	2-Thiazolyl	Me	OMe	O
I-126	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3-Cl-Phenyl	Phenyl	Me	O-i-Propyl	O
I-127	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Phenyl	4-Thiazolyl	Me	Cl	O
I-128	COOH	4-F-Phenyl	Methyl	Ethyl	OMe	O
I-129	CONHSO <sub>2</sub> Phenyl	4-F-Phenyl	Phenyl	Me	OMe	O
I-130	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Phenyl	4-Imidazolyl	Me	CF <sub>3</sub>	O
I-131	CONHSO <sub>2</sub> Phenyl	4-CF <sub>3</sub> -Phenyl	Phenyl	Me	Cl	O
I-132	COOCH <sub>3</sub>	Phenyl	4-F-Phenyl	Me	OCF <sub>3</sub>	O
I-133	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Phenyl	2-Dimethylaminophenyl	Me	Me	O
I-134	COOH	Phenyl	n-Pentyl	Me	Me	O
I-135	COOH	Cyclohexyl	Methyl	Me	OPropyl	O
I-136	COOH	Phenyl	Methyl	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	O	

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Z
I-137	COOH	Phenyl	Phenyl	Me	Me	S
I-138	COOH	3-F-Phenyl	Methyl	Me	SMe	O
I-139	COOH	3-OMe-Phenyl	Methyl	Me	SMe	O
I-140	COOH	Phenyl	Methyl	Et	CF <sub>3</sub>	O
I-141	COOH	3-F-Phenyl	Methyl	Me	Me	O
I-142	CONHSO <sub>2</sub> Phenyl	Phenyl	Methyl	Me	OMe	O
I-143	CONHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Phenyl	Methyl	Me	Et	O
I-144	COONa	Phenyl	Methyl	Me	OMe	O
I-145	CONHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Phenyl	Methyl	Me	OMe	O
I-146	Tetrazol	Phenyl	Methyl	Me	OMe	O
I-147	COOH	3-Me-Phenyl	Methyl	OMe	OMe	O
I-148	COOH	4-F-Phenyl	Methyl	Me	SMe	O
I-149	COOH	Phenyl	3,4-Di-Me-Benzyl	Me	OMe	O
I-150	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-N=CH-N(CH <sub>3</sub> )-	O	O

Tabelle II



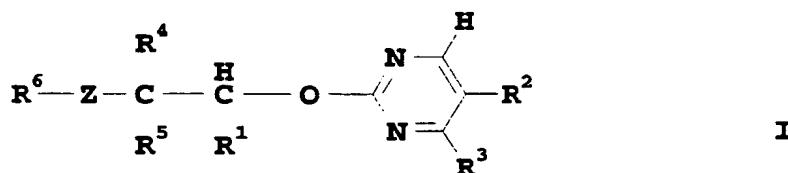
Nr.	R <sup>1</sup>	A	R <sup>6</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Z
II-1	COOH	Bindung	Methyl	Me	OMe	O
II-2	COOH	CH <sub>2</sub>	Methyl	Me	OMe	O
II-3	COOH	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	Methyl	Me	OMe	O
II-4	COOH	CH=CH	Methyl	Me	OMe	O
II-5	COOH	O	Methyl	Me	OEt	O
II-6	COOH	S	Methyl	Me	OMe	O
II-7	COOH	NH(CH <sub>3</sub> )	Methyl	Me	OMe	O
II-8	COOH	Bindung	Isopropyl	Me	OMe	O
II-9	COOH	Bindung	p-Isopropylphenyl	Me	OMe	O
II-10	COOH	Bindung	Benzyl	Me	SMc	O
II-11	COOH	CH=CH	Ethyl	Me	OMe	O
II-12	COOH	CH=CH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	Me	OMe	O
II-13	COOH	CH=CH	Cyclopropyl-CH <sub>2</sub> -	Me	OMe	O

## Patentansprüche

## 1. Verbindungen der Formel I

5

10

in der R<sup>1</sup> ein Tetrazol oder eine Gruppe

15



in der R folgende Bedeutung hat:

20

a) ein Rest OR<sup>7</sup>, worin R<sup>7</sup> bedeutet:

25

Wasserstoff, das Kation eines Alkalimetalls, das Kation eines Erdalkalimetalls, ein physiologisch verträgliches organisches Ammoniumion wie tertiäres C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylammonium oder das Ammoniumion;

30

C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, CH<sub>2</sub>-Phenyl, das durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Mercapto, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Amino, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>;

35

Eine C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl - oder eine C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinylgruppe, wobei diese Gruppen ihrerseits ein bis fünf Halogenatome tragen können;

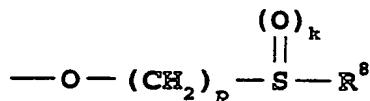
40

R<sup>7</sup> kann weiterhin ein Phenylrest sein, welcher ein bis fünf Halogenatome und/oder ein bis drei der folgenden Reste tragen kann: Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Mercapto, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Amino, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>;

45

- 5            b) ein über ein Stickstoffatom verknüpfter 5-gliedriger Heteroaromat wie Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl und Triazolyl, welcher ein bis zwei Halogenatome, oder eins bis zwei C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder eins bis zwei C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxygruppen tragen kann;

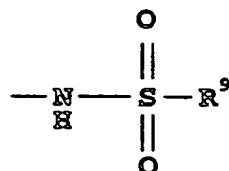
- 10            c) eine Gruppe



in der k die Werte 0, 1 und 2, p die Werte 1, 2, 3 und 4 annehmen und R<sup>8</sup> für

15            C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl oder Phenyl steht, das durch einen oder mehrere, z.B. ein bis drei der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Mercapto, Amino, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>;

- 20            d) ein Rest



25            worin R<sup>9</sup> bedeutet:

30            C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, wobei diese Reste einen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio- und/oder einen Phenylrest wie unter c) genannt tragen können;

35            Phenyl, das durch ein bis drei der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Mercapto, Amino, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>

40            R<sup>2</sup> Hydroxy, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkinyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Hydroxy-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogen-alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio oder CR<sup>2</sup> bildet zusammen mit CR<sup>3</sup> einen 5- oder 6- gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring, der durch eine oder zwei C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppen substituiert

sein kann, und worin jeweils eine oder mehrere Methylengruppen durch Sauerstoff, Schwefel, -NH oder -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl) ersetzt sein können;

5 R<sup>3</sup> Hydroxy, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkinyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy carbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Hydroxyalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, -NH-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio oder CR<sup>3</sup> bildet wie unter R<sup>2</sup> angegeben zusammen mit CR<sup>2</sup> einen 5- oder 6-gliedrigen Ring;

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> (die gleich oder verschieden sein können):

15 Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, Phenoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Amino, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>; oder

20 Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO<sub>2</sub>-, NH- oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind;

25 oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl;

R<sup>6</sup> Wasserstoff,

30 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Hydroxy, Mercapto, Carboxy, Halogen, Nitro, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxy, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy carbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)NHCarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>NCarbonyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Alkylcarbonylalkyl, Amino, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, Phenoxy oder Phenyl, wobei die genannten Arylreste ein- oder mehrfach substituiert sein können;

40 Phenyl oder Naphthyl, die jeweils durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, Phenoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl), N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub> oder Dioxomethylen oder Dioxoethylen;

ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann:

- 5        C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy,  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder  
Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis  
fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden  
Reste tragen können: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl,  
10      C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-  
thio;

Z        Schwefel oder Sauerstoff

- 15      bedeuten, sowie die physiologisch verträglichen Salze, tautomere Formen und die enantiomerenreinen sowie diastereomerenreinen Formen.

2.      Verwendung der Verbindungen I gemäß Anspruch 1 zur Behandlung von Krankheiten.

3.      Verwendung der Verbindungen I gemäß Anspruch 1 als Endothelin-Rezeptorantagonisten.

25 4.      Verwendung der Verbindungen I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten, bei denen erhöhte Endothelinspiegel auftreten.

5.      Verwendung der Verbindungen I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten, bei denen Endothelin zur Entstehung und/oder Progression beiträgt.

35 6.      Verwendung der Verbindungen I gemäß Anspruch 1 zur Behandlung von chronischer Herzinsuffizienz, Restenose, Bluthochdruck, pulmonalem Hochdruck, akutem/chronischen Nierenversagen, zerebraler Ischämie, Asthma, benigne Prostatahyperplasie, Prostatakrebs und akute Pankreatitis.

40 7.      Kombinationen aus Verbindungen I gemäß Anspruch 1 und einem oder mehreren Wirkstoffen, ausgewählt aus Inhibitoren des Renin-Angiotensin Systems wie Reninhemmer, Angiotensin-II-Antagonisten, Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer, gemischten ACE/Neutrale Endopeptidase (NEP)-Hemmern,  $\beta$ -Blockern, Diuretika, Calciumantagonisten und VEGF-blockierenden Substanzen.

8. Arzneimittelzubereitungen zur peroralen und parenteralen Anwendung, enthaltend pro Einzeldosis, neben den üblichen Arzneimittelhilfsstoffen, mindestens eine Verbindung I gemäß Anspruch 1.

5

10

15

20

25

30

35

40

45



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/06293

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

IPC 7	C07D239/52	C07D239/70	C07D239/34	C07D403/12	A61K31/505
	A61P9/00	A61P11/00	A61P13/00		

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, PAJ

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 23078 A (BASF) 14 May 1999 (1999-05-14) claims	1-6
X	DE 196 36 046 A (BASF) 12 March 1998 (1998-03-12) claims	1-6
X	& WO 98 09953 A (BASF) 12 March 1998 (1998-03-12) cited in the application	

Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 November 2000

Date of mailing of the international search report

22/11/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/06293

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9923078	A 14-05-1999	DE	19752904 A	15-07-1999
		DE	19809376 A	09-09-1999
		AU	2266199 A	24-05-1999
		BR	9814951 A	03-10-2000
		EP	1027338 A	16-08-2000
		HR	980560 A	31-08-1999
		NO	20002124 A	26-04-2000
DE 19636046	A 12-03-1998	AU	4552497 A	26-03-1998
		BR	9711693 A	24-08-1999
		CN	1236362 A	24-11-1999
		WO	9809953 A	12-03-1998
		EP	0929529 A	21-07-1999
		NO	991079 A	04-05-1999
		PL	331998 A	16-08-1999
		SK	25999 A	10-09-1999
		ZA	9707946 A	04-03-1999

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 00/06293

<b>A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b>					
IPK 7 C07D239/52 C07D239/70 C07D239/34 C07D403/12 A61K31/505		A61P9/00 A61P11/00 A61P13/00			
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK					
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b>					
Recherchiertes Mindestprässtoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole ) IPK 7 C07D A61K A61P					
Recherchierte aber nicht zum Mindestprässtoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen					
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) <b>CHEM ABS Data, PAJ</b>					
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENDE UNTERLAGEN</b>					
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile				Betr. Anspruch Nr.
X	WO 99 23078 A (BASF) 14. Mai 1999 (1999-05-14) Ansprüche				1-6
X	DE 196 36 046 A (BASF) 12. März 1998 (1998-03-12) Ansprüche				1-6
X	& WO 98 09953 A (BASF) 12. März 1998 (1998-03-12) in der Anmeldung erwähnt				
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen			<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besondere bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmelde datum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmelde datum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmelde datum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzipiell oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist</p> <p>"&amp;" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>					
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche			Abende datum des internationalen Recherchenberichts		
9. November 2000			22/11/2000		
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patenttaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016			Bevollmächtigter Bediensteter <b>Francois, J</b>		

INTERNATIONALER ~~RE~~CHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/06293

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9923078	A 14-05-1999	DE 19752904	A	15-07-1999
		DE 19809376	A	09-09-1999
		AU 2266199	A	24-05-1999
		BR 9814951	A	03-10-2000
		EP 1027338	A	16-08-2000
		HR 980560	A	31-08-1999
		NO 20002124	A	26-04-2000
DE 19636046	A 12-03-1998	AU 4552497	A	26-03-1998
		BR 9711693	A	24-08-1999
		CN 1236362	A	24-11-1999
		WO 9809953	A	12-03-1998
		EP 0929529	A	21-07-1999
		NO 991079	A	04-05-1999
		PL 331998	A	16-08-1999
		SK 25999	A	10-09-1999
		ZA 9707946	A	04-03-1999